

## 特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

REC'D 23 DEC 2004  
 WIPO  
 PCT

(法第12条、法施行規則第56条)  
 [PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 A31745A	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/000105	国際出願日 (日.月.年) 09.01.2004	優先日 (日.月.年) 10.01.2003
国際特許分類 (IPC) Int. C17 C07D 231/26, A61K 31/4152, A61P 7/00, 9/00, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 三菱ウェルファーマ株式会社		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。	
3. この報告には次の附属物件も添付されている。 a <input type="checkbox"/> 附属書類は全部で _____ ページである。 <input type="checkbox"/> 指定されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照) <input type="checkbox"/> 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙	
b <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するデータを含む。 (実施細則第802号参照)	
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。	
<input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎 <input type="checkbox"/> 第II欄 優先権 <input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 <input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の單一性の欠如 <input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 <input type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献 <input type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備 <input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見	

国際予備審査の請求書を受理した日 09.01.2004	国際予備審査報告を作成した日 06.12.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 渡辺 仁	4 P   8213
	電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

## 第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

- この報告は、\_\_\_\_\_語による翻訳文を基礎とした。  
 それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。  
 PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査  
 PCT規則12.4にいう国際公開  
 PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。）

 出願時の国際出願書類 明細書

第 _____	ページ、出願時に提出されたもの
第 _____	ページ、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	ページ、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

 請求の範囲

第 _____	項、出願時に提出されたもの
第 _____	項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 _____	付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	付けて国際予備審査機関が受理したもの

 図面

第 _____	ページ／図、出願時に提出されたもの
第 _____	ページ／図*、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____	ページ／図*、_____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3.  補正により、下記の書類が削除された。

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ／図
<input type="checkbox"/> 配列表（具体的に記載すること）	_____	
<input type="checkbox"/> 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること）	_____	

4.  この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかつたものとして作成した。（PCT規則70.2(c)）

<input type="checkbox"/> 明細書	第 _____	ページ
<input type="checkbox"/> 請求の範囲	第 _____	項
<input type="checkbox"/> 図面	第 _____	ページ／図
<input type="checkbox"/> 配列表（具体的に記載すること）	_____	
<input type="checkbox"/> 配列表に関連するテーブル（具体的に記載すること）	_____	

\* 4. に該当する場合、その用紙に "superseded" と記入されることがある。

## 第三欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 7-12

理由：

この国際出願又は請求の範囲 7-12 は、国際予備審査をすることを要しない  
次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲  
記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲  
裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 7-12 について、国際調査報告が作成されていない。

ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

- 提出されていない。
- 所定の基準を満たしていない。
- 提出されていない。
- 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

- 提出されていない。
- 所定の技術的な要件を満たしていない。

詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT第35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲 3、5-6、15、17-18 請求の範囲 1-2、4、13-14、16	有無
---------	--	----

進歩性 (I S)	請求の範囲 請求の範囲 1-6、13-18	有無
-----------	--------------------------	----

産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲 1-6、13-18 請求の範囲	有無
-----------------	--------------------------	----

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: WATANABE,T.,他,"Protective Effects of MCI-186 on Cerebral Ischemia: Possible Involvement of Free Radical Scavenging and Antioxidant Actions",  
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 268(3) pp1597-604 (1994)  
「MCI-186」(3-メチル-1-フェニル-ピラゾリン-5-オン)が血液脳関門の機能不全を緩和することが記載されている。

文献2: HAUSER,S.L.,他,"Cytokine accumulations in CSF of multiple sclerosis patients: Frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6",  
Neurology 40 pp1735-1739 (1990) Neurology 40 pp1735-1739 (1990)

出願人が本国際出願中に引用するものであり、「多発性硬化症、髄膜炎、脳炎または脳腫瘍などの中枢神経系の炎症性疾患では血液脳関門が破綻しており、髄液中に存在する炎症性サイトカインであるTNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ が高値を示すこと」(本願明細書第1頁下から第7行～第5行に記載されたもの)が記載されている。

文献3: EP 208874 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 1987.01.21  
本願国際出願の一般式(I)の化合物が、脂質過酸化を抑制することが記載されている。

\* 請求の範囲: 1-2,4,13-14,16

請求の範囲 請求項1-2,4,13-14,16に記載の発明は、国際調査報告で引用した文献1に対して、新規性、進歩性を有しない。

文献1には、本願の一般式(I)で示される化合物であるMCI-186に血液脳関門の機能不全を緩和することが記載されており、上記請求項に記載の発明と同一のものである。

\* 請求の範囲: 3,5-6,15,17-18

請求の範囲 請求項3,5-6,15,17-18に記載の発明は、国際調査報告で引用した文献1及び文献2により、進歩性を有しない。

文献2で、多発性硬化症などにより血液脳関門が破綻することが知られているので、そのような疾患に対して、血液脳関門の機能不全を緩和することが知られているMCI-186(文献1)を投与することは、当業者が普通に検討することである。



Translation

## PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**
**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**  
 (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>A31745A</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b>		See Form PCT/IPEA/416
International application No. <b>PCT/JP2004/000105</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>09 January 2004 (09.01.2004)</b>	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) <b>10 January 2003 (10.01.2003)</b>	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>C07D 231/26, A61K 31/4152, A61P 7/00, 9/00, 25/00, 29/00, 35/00, 43/00</b>			
Applicant <b>MITSUBISHI PHARMA CORPORATION</b>			

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. <input type="checkbox"/> (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of _____ sheets, as follows:           <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</li> <li><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</li> </ul> </li> <li>b. <input type="checkbox"/> (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</li> </ul>
4. This report contains indications relating to the following items: <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand <b>09 January 2004 (09.01.2004)</b>	Date of completion of this report <b>06 December 2004 (06.12.2004)</b>
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

PCT/JP2004/000105

## Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
  - publication of the international application (under Rule 12.4)
  - international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

- The international application as originally filed/furnished
- the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_  
pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
pages\* \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under Article 19  
received by this Authority on \_\_\_\_\_  
pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished  
pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_  
pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

4.  This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- the description, pages \_\_\_\_\_
- the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.  
PCT/JP04/000105

## Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
- claims Nos. 7-12

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 7-12  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

The above claims relate to methods for treatment of the human by therapy.

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- no international search report has been established for said claims Nos. 7-12.

- the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the  
Administrative Instructions in that:

the written form  has not been furnished

does not comply with the standard

the computer readable form  has not been furnished

does not comply with the standard

- the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with  
the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

- see Supplemental Box for further details.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP04/000105

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3, 5-6, 15, 17-18	YES
	Claims	1-2, 4, 13-14, 16	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-6, 13-18	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6, 13-18	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations (Rule 70.7)**

Document 1: Protective Effects of MCI-186 on Cerebral Ischemia: Possible Involvement of Free Radical Scavenging and Antioxidant Actions, (T. Watanabe, et al.), The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268 (3), pages 1597-1604

The above document describes that MCI-186 (3-methyl-1-phenyl-pyrazoline-5-on) reduces dysfunction of the blood brain barrier.

Document 2: Cytokine Accumulations in CSF of Multiple Sclerosis Patients: Frequent Detection of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor But Not Interleukin-6, (S. L. Hauser, et al.), Neurology, 1990, 40, pages 1735-1739

The applicant cites the above document in the present international application, and this document describes that "the blood brain barrier is broken in patients with inflammation in the central nervous system, such as multiple sclerosis, meningitis, cerebritis, and brain tumor, and the values of TNF- $\alpha$  or IL-1 $\beta$ , which are inflammatory cytokines in cerebrospinal fluid, are then high" (the description from the seventh to fifth lines from the bottom on page 1 of the specification of the present application).

Document 3: EP, 208874, A1 (Mitsubishi Kasei Corp.), 21 January, 1987 (21.01.87)

The above document describes that the compounds represented by the general formula (I) of the present international application control lipoperoxides.

**Claims 1, 2, 4, 13, 14 and 16**

The subject matters of claims 1, 2, 4, 13, 14 and 16 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of document 1 cited in the ISR.

Document 1 describes that MCI-186, which is a compound represented by the general formula (I) of the present application, reduces dysfunction of the blood brain barrier, and the invention of the document is the same as the subject matters of the above claims.

**Claims 3, 5, 6, 15, 17 and 18**

The subject matters of claims 3, 5, 6, 15, 17 and 18 do not appear to involve an inventive step in view of documents 1 and 2 cited in the ISR.

From document 2, it is known that the blood brain barrier is broken with multiple sclerosis, and so on, and so a person skilled in the art would have normally considered administering MCI-186, which is known to reduce dysfunction of the blood brain barrier (document 1), for such diseases.